



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Hematologia

Fatores de longa duração na Hemofilia

Ana Margarida de Abreu Temtem

ABRIL'2017

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Hematologia

Fatores de longa duração na Hemofilia

Ana Margarida de Abreu Temtem

Orientado por:

Dra. Cristina Catarino Oliveira

ABRIL'2017

Resumo

Desde 1960, o tratamento da Hemofilia tem vindo a evoluir significativamente, culminando com o desenvolvimento e disponibilidade dos fatores da coagulação de longa duração (FLD), tema deste artigo de revisão.

O tratamento atual com concentrados de fator VIII ou IX requer administrações frequentes para obter um nível vale superior a 1%, o que tem implicações óbvias na administração regular, na adesão e na qualidade de vida dos hemofílicos e dos seus familiares. A fim de minimizar estas limitações, foram desenvolvidas diversas tecnologias, nomeadamente a fusão com o polietileno-glicol (PEG), com o fragmento Fc da IgG e com a albumina, que proporcionam um aumento da semivida dos fatores da coagulação.

Os dados publicados indicam um aumento de, aproximadamente, 1,5 e 5 vezes da semivida do fator VIII e IX, respetivamente, em comparação com os concentrados recombinantes atualmente utilizados. Estes resultados, mais promissores na hemofilia B, permitiriam uma menor frequência de administração, sendo possível um regime profilático de uma administração a cada uma a três semanas. No caso da hemofilia A, o avanço, embora benéfico, não é tão significativo, mas pode ser importante na melhoria da profilaxia em alguns grupos de doentes, nomeadamente nas crianças. Em ambos os tipos de hemofilia, estes FLD aumentam os níveis vale e, conseqüentemente, poderão proporcionar uma maior proteção hemorrágica.

A monitorização e a utilização ótimas destes novos produtos ainda não são completamente conhecidas, sendo de esperar que os ensaios clínicos em curso e a experiência da vida real possam ajudar a adaptar a forma como estes produtos podem ser utilizados.

Estes FLD terão, assim, um grande impacto na prática clínica, na adesão, nos custos e, sobretudo, na proteção e qualidade de vida dos hemofílicos.

Apesar destes avanços na terapêutica da hemofilia, a disponibilidade de concentrados de fator da coagulação, a nível mundial, continua a ser o maior desafio.

Palavras-chave: hemofilia, fator VIII, fator IX, semivida, longa duração.

“O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.”

Abstract

Since 1960, the treatment of hemophilia has been progressing significantly, culminating with the development and availability of long-acting coagulation factors (FLD), the subject of this review article.

Current treatment with factor VIII or IX concentrates requires frequent administrations to obtain a level greater than 1%, which has obvious implications for the regular administration, adherence, and quality of life of hemophiliacs and their relatives. In order to minimize these limitations, several technologies have been developed, namely fusion with polyethylene glycol (PEG), IgG Fc fragment and albumin, which provide an increase in the half-life of coagulation factors. Published data indicate an approximately 1.5 and 5 fold increase in factor VIII and IX half-life, respectively, compared to currently used recombinant concentrates. These results, more promising in hemophilia B, would allow a lower frequency of administration, being possible a prophylactic regimen with one administration every one to three weeks. In the case of hemophilia A, the progression, while beneficial, is not as significant, but may be important in improving prophylaxis in some groups of patients, particularly children. In both types of hemophilia, these FLDs increase trough levels and, consequently, provide greater hemorrhagic protection.

Optimum monitoring and utilization of these new products is not yet fully understood, with ongoing clinical trials and real-life experience being expected to help tailor how these products can be used.

These FLDs will therefore have a major impact on clinical practice, adherence, costs and, above all, the protection and quality of life of hemophiliacs.

Despite these advances in hemophilia therapy, the availability of coagulation factor concentrates worldwide continues to be the biggest challenge.

Keywords: hemophilia, factor VIII, factor IX, half-life, long-acting.

“O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.”

Índice

Resumo.....	3
Abstract	4
Índice	5
Abreviaturas	6
1. Introdução.....	7
2. Evolução da terapêutica da Hemofilia	9
3. Modalidades terapêuticas atuais	11
3.1. Terapêutica on-demand	11
3.2. Profilaxia	11
3.2.1. Como calcular a dose de fator a administrar?	12
3.2.2. Início do tratamento profilático	13
3.2.3. Dose e intervalo entre administrações	13
3.2.4. Profilaxia personalizada nas diferentes fases da vida	14
4. Fatores de longa duração na Hemofilia.....	17
4.1. Estratégias para aumentar a semivida.....	17
4.1.1. Peguilação	17
4.1.2. Tecnologia de fusão proteica	17
4.1.2.1. Fusão com o fragmento Fc da IgG	17
4.1.2.2. Fusão com a albumina (FIX)	18
4.2. Produtos disponíveis e em fase de ensaios clínicos.....	18
4.2.1. FVIII recombinantes de LD	18
4.2.1.1. Bay 94-9027	18
4.2.1.2. Bax855 (Adynovi ou Adynovate)	19
4.2.1.3. N8-GP.....	19
4.2.1.4. rFVIII-Fc (Eloctate).....	20
4.2.2. FIX recombinantes de LD.....	21
4.2.2.1. rFIX-Fc (Alprolix).....	21
4.2.2.2. N9-GP.....	22
4.2.2.3. rFIX-FP.....	22
4.3. O que se conseguiu – Eficácia e Segurança	23
4.4. Tradução na prática clínica.....	24
4.4.1. Diminuição do número de administrações.....	25
4.4.2. Níveis vale mais altos	25
4.5. Desafios na transição para os FLD	26
4.6. Questões/Limitações.....	27
5. Abordagens alternativas	28
6. Conclusão	29
7. Agradecimentos.....	30
8. Bibliografia.....	31

Abreviaturas

ABR – Annualized bleed rate (Taxa anual de hemorragias)	INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
ALN-AT3 – Alnylam – antitrombina 3	IU/Kg - Unidade internacional por quilograma
aPCCs – Concentrados de complexo protrombínico ativado	kDa - Kilodalton
AUC – <i>Area under the curve</i> (Área sob a curva)	LD – Longa duração
CVC – Catéter venoso central	ng/ml – Nanograma por mililitro
DDAVP - 1-amino-8-D-arginina vasopressina	pdFIX – Fator IX derivado de plasma
EMA – <i>European Medicines Agency</i> (Agência Europeia de Medicamentos)	pdFVIII - Fator VIII derivado de plasma
EMV – Esperança média de vida	PEG - <i>polyethylene glycol</i> (polietileno-glicol)
EUA – Estados Unidos da América	rFIX – Fator IX recombinante
F8 – Gene de síntese de fator VIII	rFIX-FP – Fusão do rFIX com a albumina
F9 – Gene de síntese de fator IX	rFVIIa – Fator VII recombinante ativado
FA – Fibrilhação Auricular	rFVIII – Fator VIII recombinante
Fc – Fragmento cristalizável	RM – Ressonância Magnética
FDA – <i>Food and Drug Administration</i>	SNC – Sistema Nervoso Central
FLD – Fatores de longa duração	T1/2 – Tempo de semivida
FIX – Fator IX da coagulação	TFPI – <i>Tissue factor pathway inhibitor</i> (Inibidor da via do Fator Tecidual)
FV – Fator V da coagulação	TP – Tempo de Protrombina
FVIII – Fator VIII da coagulação	TTPa – Tempo de tromboplastina parcial ativada
FVW – Fator de von Willibrand	ug/ml – Micrograma por mililitro
FX – Fator X da coagulação	VHB - Vírus da hepatite B
HIC – Hipertensão intracraniana	VHC – Vírus da hepatite C
HIV – Vírus da imunodeficiência humana	WFH – <i>World Federation of Hemophilia</i> (Federação Mundial da Hemofilia)
IgG – Imunoglobulina G	

1. Introdução

A hemofilia é uma doença genética hemorrágica hereditária recessiva, ligada ao cromossoma X, caracterizada pelo déficit ou ausência de fatores da coagulação. É causada por mutações no gene responsável pela síntese do FVIII, na Hemofilia A e do FIX na Hemofilia B.

É uma doença que afeta 1 em cada 10.000 homens no mundo, sendo a hemofilia A responsável por 80% dos casos, e os restantes 20% correspondem à hemofilia B.

Cerca de 30% dos casos não têm história familiar da doença e destes, 80% são as mulheres que possuem esta mutação de novo, transmitindo o X mutado à sua descendência. Estão identificadas mais de 500 mutações diferentes nos genes do F8 e F9.

Clinicamente, as hemofilias A e B são indistinguíveis, estando o fenótipo da doença correlacionado com o nível de fator de cada indivíduo. Com base no nível de fator em circulação, expresso em percentagem, a hemofilia é classificada como **ligeira** (entre 5 e 40% de fator), **moderada** (entre 1 e 5%) e **grave** (menos de 1%).

Sendo uma doença ligada ao X, é uma patologia em que o sexo masculino é o mais afetado, pelo que os homens são os que apresentam as manifestações clínicas da doença, enquanto que as mulheres são portadoras do gene mutado e, geralmente, assintomáticas. No entanto, algumas portadoras têm níveis de fator inferiores a 40 %, apresentando as manifestações clínicas características da hemofilia ligeira, nomeadamente hemorragias relacionadas com cirurgias ou traumatismos major.

O déficit ou ausência de fator VIII ou IX, essenciais na cascata da coagulação, vai originar um atraso ou ausência na formação de trombina, provocando defeitos na formação do coágulo. Clinicamente, a hemofilia caracteriza-se por hemorragias, mais frequentemente articulares (cerca de 80%, predominantemente ao nível do joelho, cotovelo e tornozelo) e, algumas vezes, por hemorragias musculares. As hemartroses repetidas numa articulação-alvo, irão desencadear um processo de sinovite crónica, com deformidade articular progressiva, desencadeando a artropatia hemofílica. As hemorragias musculares, se não forem corretamente tratadas, podem complicar-se com um síndrome compartimental ou, numa situação mais extrema, com o desenvolvimento de um pseudotumor.

Nas formas ligeiras da doença, as hemorragias articulares ou de outro tipo são, normalmente, secundárias a traumatismos, enquanto que nas formas moderada e grave, estas podem ocorrer após traumatismos minor ou mesmo espontaneamente, sendo que algumas podem pôr em risco a vida como é o caso das hemorragias intracranianas.

O diagnóstico é feito através dos testes gerais da coagulação, onde se evidencia um prolongamento do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) isolado, sem alterações no tempo de protrombina (TP) e na contagem de plaquetas. O diagnóstico definitivo é realizado pela determinação específica do nível de fator em circulação.

A base do tratamento da hemofilia é a terapêutica de reposição ou substituição do fator em déficit de forma a obter uma adequada hemostasia, existindo duas abordagens terapêuticas distintas na hemofilia, o tratamento *on-demand* e a profilaxia.

Atualmente, a terapêutica profilática é a recomendada no caso dos hemofílicos graves e de alguns moderados sendo que os restantes moderados e ligeiros só recebem tratamento em caso de hemorragia, ou seja, *on-demand*.

A modalidade profilática caracteriza-se pela administração regular dos fatores da coagulação, tendo como objetivo manter o nível de fator suficiente para prevenir as hemorragias espontâneas e diminuir o risco de lesões articulares e outras hemorragias que põem em risco a vida destes indivíduos.

Uma das complicações da terapêutica com concentrados de fator é o desenvolvimento de inibidores, anticorpos que se formam contra o fator administrado e que tornam a terapêutica ineficaz. Cerca de 25 a 35% dos doentes com hemofilia A grave e 1 a 6% dos hemofílicos B grave, sem tratamento prévio, irão desenvolver inibidores. Apesar da presença de inibidores não aumentar o risco de hemorragias, o seu tratamento e prevenção é mais difícil. No caso da hemofilia ligeira e moderada este risco é menor, sendo a incidência de anticorpos entre 1 e 7%.

Atualmente, as pessoas com hemofilia e acesso ao tratamento levam uma vida “normal”, dado que a evolução da terapêutica nesta doença, especialmente a implementação da profilaxia em hemofílicos graves, levou a uma melhoria significativa da qualidade de vida. No entanto, mundialmente, apenas 20% dos hemofílicos recebem tratamento adequado e 50% apresentam lesões irreversíveis.

A terapêutica atualmente disponível – os concentrados de fator derivados do plasma ou recombinantes – apresenta, no entanto, limitações relacionadas essencialmente com a semivida limitada destes fatores em circulação. A necessidade de infusões repetidas e frequentes, com a consequente dificuldade de acesso a veias periféricas, estiveram na base do desenvolvimento de alternativas terapêuticas, nas quais se incluem os fatores de longa duração, tema principal desta revisão. Assim, pretendo fundamentalmente, demonstrar à comunidade médica, aos hemofílicos, portadoras, familiares e a todos os interessados, a evolução terapêutica nesta patologia crónica, focando em grande plano os fatores de longa duração, os seus benefícios,

limitações, o seu impacto na profilaxia e na terapêutica *on-demand* e, principalmente, o impacto na qualidade de vida dos hemofílicos. Finalmente, farei referência a perspectivas futuras, a várias opções terapêuticas alternativas e algumas questões sobre a prática clínica deste novo tratamento.

2. Evolução da terapêutica da Hemofilia

Antes de 1960 não havia terapêutica específica para pessoas com hemofilia, recorrendo-se apenas às transfusões sanguíneas, que eram pouco eficazes (muitas transfusões para uma elevação modesta de fator), sendo a esperança média de vida destes doentes muito baixa naquela altura.

As novidades neste âmbito começaram a surgir na década de 60, com a descoberta do crioprecipitado, uma fração do plasma rico em FVIII/FVW. Na década de 70, foram, finalmente, desenvolvidos os concentrados de fator derivados do plasma liofilizados, mais eficazes e que permitiram o início da terapêutica domiciliária.

Os anos 80 ficaram marcados pela transmissão de vírus, infeções, nomeadamente o HIV, o VHB e o VHC, através dos concentrados de fator. Estas infeções foram, durante muitos anos, responsáveis por grande parte das mortes na população hemofílica e impulsionaram o desenvolvimento de novas técnicas de inativação e eliminação viral, proporcionando um aumento da segurança.

Os fatores VIII e IX plasmáticos atualmente disponíveis são elaborados a partir do fracionamento do plasma humano em diferentes produtos, entre os quais, albumina, imunoglobulinas e fatores VIII e IX, e submetidos a processos de eliminação e inativação virais, de forma a minimizar o risco de transmissão de agentes patogénicos.

Na década de 1990, surgiram os concentrados de fator recombinantes, produzidos por uma tecnologia genética, na qual o gene do FVIII e FIX é inserido em células não humanas (células do rim de hamsters bebés e do ovário de ratinhos chineses) que, posteriormente, tendo estas, o gene no seu material genético, sintetizam o respetivo fator VIII ou IX. O primeiro fator VIII recombinante (rFVIII) foi aprovado no início dos anos 90 e o rFIX em 1997.

A primeira geração do rFVIII continha albumina sérica humana ou de porco, no processo de formulação e estabilização, e a segunda geração não tinha proteínas estabilizadoras de origem humana ou animal, mas ainda apresentava alguns materiais biológicos na sua produção. Em 2000, a terceira geração apareceu como o primeiro recombinante sem produtos derivados do plasma humano ou animal.

Os concentrados atualmente disponíveis são muito semelhantes em termos de eficácia e segurança, bem como no que respeita à imunogenicidade. A este respeito, existem, no entanto, diversas opiniões com estudos que dizem que há diferenças no risco de formação de inibidores entre os diferentes fármacos e outros que afirmam que esse risco é semelhante com rFVIII e pdFVIII.¹

Nos últimos 7 anos, novas técnicas de bioengenharia têm vindo a ser desenvolvidas, visando aumentar a semivida do FVIII e FIX (fatores de longa duração). Estas novas terapêuticas já foram aprovadas em alguns países, nomeadamente, nos EUA, Canadá, Austrália e encontram-se atualmente em avaliação pelo Infarmed, sendo esperado que, brevemente, estejam disponíveis no mercado português.

Paralelamente aos FLD, existem outras novas terapêuticas alternativas, que não se baseiam na substituição do fator em falta, apresentando mecanismos de ação diversos, que irão aumentar a geração de trombina. Entre estas terapêuticas contam-se os inibidores das vias dos inibidores (a via da proteína C, via da antitrombina e o inibidor da via do fator tecidual), que atuam reduzindo a atividade anticoagulante fisiológica; o anticorpo monoclonal (ACE 910), que mimetiza a atividade de cofator do FVIII; os agentes de bypass alternativos (variantes do FX, FV e FIX); e a terapia génica.²

Espera-se que, num futuro razoavelmente próximo, estas novas terapêuticas alternativas e os FLD tenham um impacto benéfico na profilaxia, na proteção, na adesão, nos custos e, consequentemente, na qualidade de vida dos hemofílicos. De igual forma, constituirão um desafio para os clínicos e para os centros de referência de hemofilia, na medida em que irão lidar com uma variedade de produtos com diferente farmacocinética e modos de atuação, que terão de ser adaptados caso a caso.

3. Modalidades terapêuticas atuais

Ao longo das últimas décadas, a terapêutica que permite repor o fator em falta, reduziu muito a morbidade e a mortalidade na hemofilia, diminuindo a ocorrência de episódios hemorrágicos e melhorando sobremaneira a qualidade de vida dos hemofílicos.

3.1. Terapêutica *on-demand*

No **tratamento dos episódios agudos (*on-demand*)** os níveis de fator desejáveis e o período de tempo durante o qual é necessário manter tratamento dependem de cada situação clínica particular.

No caso das hemorragias ligeiras, como hemartroses sem complicações ou hematomas superficiais, devem ter inicialmente níveis alvo de 30 a 50%, devendo efetuar-se, nos casos mais graves, administrações adicionais de modo a manter os níveis entre 15 e 25% durante 2 a 3 dias. Os hematomas volumosos ou as hemorragias musculares poderão exigir níveis de fator superiores a 50%, podendo esta reposição, se os sintomas clínicos não melhorarem, durar uma semana ou mais. O controlo das hemorragias graves, principalmente das que envolvem os espaços orofaríngeos, o SNC e o retroperitôneo, exige níveis estáveis de 50 a 100% durante 7 a 10 dias. A profilaxia cirúrgica implica uma fase inicial com níveis de fator de 100% e depois, até à fase de cicatrização (10 a 15 dias) níveis progressivamente menores.³

3.2. Profilaxia

A **terapêutica *gold standard*** no caso da hemofilia grave baseia-se na substituição regular do fator deficitário, com o objetivo de manter o nível de fator necessário para prevenir as hemorragias, particularmente as articulares.⁴ Esta **terapêutica profilática** é recomendada aos hemofílicos graves e alguns moderados, com o intuito de “transformá-los” em moderados ou mesmo ligeiros, diminuindo a frequência de hemorragias e, por conseguinte, prevenindo a lesão articular. Esta terapêutica permite a manutenção do nível de fator acima de 1%, através da administração regular de FVIII ou FIX (derivado de plasma ou recombinante) 20-40 IU/kg 3 ou 2 vezes por semana, respetivamente.

As experiências pioneiras no tratamento profilático ocorreram na Suécia e na Holanda, tendo sido demonstrado, inequivocamente, o benefício da profilaxia, quando comparada com o tratamento *on-demand*.⁴ Em 2014, o Comité da Sociedade Internacional de Trombose e Hemostase sugeriu as definições de profilaxia (Tabela 1).⁴

Terapia de substituição de fator		Definição
Tratamento episódico (<i>on-demand</i>)		Tratamento efetuado no momento da hemorragia clinicamente evidente
Profilaxia contínua	Primária	Tratamento regular contínuo* iniciado na ausência documentada de doença osteocondral, por um exame físico e/ou estudo imagiológico, antes da segunda hemartrose clinicamente evidente e antes dos 3 anos.
	Secundária	Tratamento regular contínuo* iniciado após 2 ou mais hemartroses e antes do início de doença articular documentada por um exame físico e/ou estudo imagiológico
	Terciária	Tratamento regular contínuo* iniciado após o início de doença articular documentada por um exame físico e radiografias simples das articulações afetadas
Profilaxia Intermitente/periódica		Tratamento dado para evitar as hemorragias por períodos não superiores a 45 semanas num ano

Tabela 1. Reproduzida a partir de: Blanchette, V.S., Key, N.S., L.R., Manco-Johnson, M.J., van den Berg, H.M & Srivastava, A.; Subcomité sobre o Fator VIII, Fator IX e Distúrbios Raros da Coagulação. (2014)
 Definições em hemofilia: comunicação do SSC do ISTH. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 12, 1935-1939. Contínuo* é definido como a intenção de tratar durante 52 semanas/ano e receber um mínimo de uma frequência de administrações definida *a priori* durante pelo menos 45 semanas (85%) do ano em consideração. Hemartroses – tornozelos, joelhos, anca, cotovelos e ombros.⁴

De acordo com esta tabela, a profilaxia primária corresponde a uma terapia contínua que se inicia antes da segunda hemartrose e dos três anos de idade, sem evidência de alterações articulares. O objetivo da profilaxia secundária é evitar a progressão da doença e é também uma terapia contínua iniciada depois de duas ou mais hemorragias ou depois dos três anos de idade, mas antes do aparecimento de artropatia. Por outro lado, também é considerada profilaxia secundária, uma terapêutica intermitente/periódica (efetuada em períodos curtos, de forma a prevenir a hemorragia em situações específicas, como uma cirurgia). A profilaxia terciária é um tratamento contínuo iniciado em qualquer idade, após múltiplos episódios de hemartrose, já com evidência de artropatia.

3.2.1. Como calcular a dose de fator a administrar?

Estes fatores são doseados em unidades, sendo uma unidade definida como a quantidade de FVIII (100 ng) ou de FIX (5 µg) presente em 1 mL de plasma.³ Sabe-se que uma unidade de FVIII por quilograma de peso corporal aumenta o nível plasmático do fator em cerca de 2%. Consoante o nível de fator necessário para atingir determinada concentração na circulação usa-se a fórmula:

$$\text{Dose de FVIII (IU)} = (\text{nível-alvo de FVIII} - \text{nível basal de FVIII}) \times \text{peso corporal (kg)} \times 0,5 \text{ unidade}^3$$

Para o FIX, as doses diferem das do FVIII, visto que a recuperação do FIX após administração em geral é de apenas 50% do valor previsto. Deste modo, utiliza-se a fórmula:

$$\text{Dose de FIX (UI)} = (\text{nível-alvo de FIX} - \text{nível basal de FIX}) \times \text{peso corporal (kg)} \times 1 \text{ unidade}^3$$

A partir destas fórmulas, podem calcular-se as doses consoante se pretenda tratar uma hemorragia com doses terapêuticas, calcular um regime de tratamento profilático ou também, na preparação da terapêutica cirúrgica. Em algumas situações específicas, como após uma

cirurgia, pode ser recomendável uma infusão contínua do fator, devido à sua segurança para alcançar níveis estáveis do fator a um custo total menor.

Após a infusão, o nível de fator atinge um pico máximo aos 15 minutos, iniciando, logo a seguir, o decréscimo do nível em circulação até ao vale. O **tempo de semivida** (o tempo que o organismo leva a eliminar ou degradar metade da concentração de fator na circulação, 50%) do **FVIII varia entre 8 a 12 horas** e do **FIX entre 18 a 24 horas**. Estes fatores atingem menos de 1% em circulação ao fim de 48 horas na hemofilia A e de 72 horas na hemofilia B. No caso das hemorragias graves, o intervalo inicial entre administrações é, geralmente, de 8 horas para o FVIII e de 12 horas para o FIX.

3.2.2. Início do tratamento profilático

A maioria dos estudos demonstraram que a profilaxia deve ser iniciada precocemente, antes de se evidenciar qualquer lesão articular irreversível, visto que, uma vez iniciada a artropatia hemofílica, a profilaxia, apesar de adequada, não impede a evolução da lesão articular.⁴ Os hemofílicos que tiveram mais de 6 hemartroses antes de iniciarem profilaxia, apresentam maior deterioração articular, do que os que tiveram uma ou nenhuma hemartrose.

Num estudo de 1999, foi demonstrado que o grupo que iniciou a profilaxia em idade precoce (<2 anos) teve uma grande proporção de crianças sem lesão articular comparando com grupos que iniciaram profilaxia mais tarde.⁴

3.2.3. Dose e intervalo entre administrações

A dose e o intervalo entre doses são dependentes do objetivo do tratamento, dos recursos económicos disponíveis e dos acessos venosos. A visão futurista da WFH é a manutenção de níveis mínimos de 15%, o que permitiria uma vida dita “normal”.⁴ No entanto, atualmente e com os concentrados de fator disponíveis, o objetivo é manter os níveis mínimos acima de 1% ou, se possível, dos 3%.

O padrão hemorrágico e a suscetibilidade à artropatia variam de indivíduo para indivíduo. Muitos pacientes podem receber, em segurança, baixas doses de fator, enquanto que outros precisam de doses mais elevadas.⁴ Por outro lado, quando se considera a dose ótima, não se pode negligenciar o risco das hemorragias subclínicas, confirmadas em exames de imagem em doentes jovens sem antecedentes de hemartroses, que podem contribuir para a lesão articular.

No futuro, através da RM ou ultrassom, talvez seja possível identificar precocemente pequenas alterações articulares nos doentes com mais tendência à artropatia e assim aumentar a dose de terapêutica profilática.⁴

Atualmente, a maioria dos especialistas considera que a dose profilática e o intervalo entre administrações devem ser adaptados individualmente, tendo em consideração o objetivo do tratamento, o fenótipo hemorrágico, a atividade física do hemofílico, os seus acessos venosos e o custo-eficácia do tratamento, ou seja, uma profilaxia personalizada.

3.2.4. Profilaxia personalizada nas diferentes fases da vida

A resposta farmacocinética do FVIII e FIX varia entre pacientes e tem implicações clínicas no regime profilático.⁴ Um importante determinante da eficácia profilática é o tempo em que o fator se mantém em níveis superiores a 1%, associado a um menor número de hemorragias.

Nas **crianças**, destaca-se que a prevenção hemorrágica é mais importante por estarem mais suscetíveis a hemartroses, pela sua energia e atividade diária.⁵ Neste grupo, é ainda recomendado que a profilaxia seja iniciada em períodos sem estimulação imunológica, como é o caso da vacinação, inflamação, infeção, procedimentos cirúrgicos e na ausência de algum tratamento intensivo, entre outras.

Na Alemanha, dois centros reportaram a baixa frequência de inibidores após o início da profilaxia numa idade jovem, antes do aparecimento de hemorragias e na ausência de sinais de risco imunológico.⁴

Até agora, com os atuais concentrados, tem sido recomendada a infusão de fator de manhã, pois permite que o nível vale ocorra durante a noite e os níveis mais altos durante o dia, onde há uma maior atividade e, portanto, mais risco de hemorragia. Este esquema implica, no entanto, uma grande adaptação familiar e dificulta, por vezes, a adesão à terapêutica.

A principal limitação ao início precoce da profilaxia, particularmente nesta faixa etária, são os acessos venosos. A primeira opção para a infusão da terapêutica deve ser uma veia periférica, o que na maioria dos casos é possível. No entanto, nas situações em que é difícil ou impossível mobilizar um acesso periférico, é necessário considerar uma linha venosa central, que implica, obviamente, mais riscos. Existem várias complicações associadas ao uso de CVC na hemofilia, sendo a infeção a mais frequente.⁴ A decisão do recurso a CVC é um compromisso entre o objetivo médico, a tendência hemorrágica, a situação social e familiar, bem como as características do centro da hemofilia respetivo.

Na **adolescência**, destaca-se o aumento dos problemas relacionados com a adesão ao regime profilático. Vários estudos comprovam que uma abordagem multidisciplinar, que envolva os pais, enfermeiros e médicos, é a melhor forma de garantir uma boa adesão à terapêutica. A idade média, em que os hemofílicos adquirem responsabilidade primária sobre a sua doença é aos 14 anos, na qual a maioria dos adolescentes com hemofilia grave e moderada já adquiriu capacidade para a auto-administração, e portanto, manifestam uma maior independência.⁴

Tendencialmente, nos indivíduos ativos, a atividade física aumenta nesta idade, sendo de grande importância a continuação de uma boa adesão à terapêutica. Hoje em dia, os adolescentes são uns dos principais seguidores das novas tecnologias, que podem ser úteis no aviso para o cumprimento terapêutico, no registo de eventos adversos, como hemartroses e para a rápida comunicação entre os profissionais de saúde e o hemofílico. É crucial a adaptação dos médicos e profissionais de saúde às diferentes faixas etárias, de forma a promover uma boa adesão terapêutica através de diferentes meios.

Enquanto a profilaxia nas crianças é o tratamento *standard* nos países desenvolvidos, a continuação da profilaxia na **idade adulta** continua a ser alvo de discussão.

Sabe-se que a profilaxia não ajuda a regenerar as articulações que já se encontram lesadas, no entanto, diminui a frequência das hemorragias e retarda a progressão destas lesões, melhorando a qualidade de vida. Um estudo (SPINART) randomizado que comparou hemofílicos adultos em profilaxia e em *on-demand* comprovou o benefício da profilaxia secundária na população adulta, com uma diminuição drástica do número de episódios hemorrágicos anuais.⁴

Os adultos com hemofilia A necessitam de menos FVIII por kg de peso corporal do que as crianças, devido ao declínio da *clearance* e ao aumento da semivida do fator com a idade, o que favorece um doseamento baseado na farmacocinética do FVIII, e que pode ser aplicado na prática clínica.⁴ Em oposição, o FIX não demonstra as mesmas alterações idade-dependente.

Na idade adulta, e não só, é necessário ter sempre em conta o número de hemorragias *versus* número de infusões. Normalmente, os doentes mais velhos ou com artropatia estabelecida, toleram um aumento das hemorragias se podem reduzir a frequência das administrações.

Em todas as fases, mas particularmente nos adultos é fundamental avaliar o sedentarismo *versus* atividade física. As pessoas com atividade física importante ou exposição a trauma podem necessitar de níveis de FVIII mais elevados e os picos podem coincidir com a altura

de risco mais elevado. Por outro lado, os adultos com vida mais planeada, estilo de vida mais sedentário ou com atividade física controlada devem ter regimes de profilaxia ajustados às suas necessidades.

Muitos hemofílicos descontinuam a profilaxia nalguma altura da sua vida, fundamentalmente aqueles que começaram uma profilaxia precoce e, por esse motivo, raramente tiveram hemorragias.

A esperança média de vida em doentes hemofílicos graves antes de 1960 era de apenas 11 anos, a partir da década de 80 subiu para 50 anos, e hoje em dia e com o tratamento adequado, têm uma esperança média de vida semelhante à média da população em geral. Apesar desta subida da EMV, a experiência clínica em hemofílicos com idade superior a 65 anos de idade é limitada, mas pensa-se que a profilaxia mantida ao longo de toda a vida na hemofilia grave levará a uma diminuição progressiva da doença articular.

Hoje em dia, as principais comorbilidades do hemofílico **idoso** são semelhantes às da população em geral, nomeadamente a doença cardíaca isquémica, as taquiarritmias como a FA, as neoplasias, as doenças neurológicas ou, ainda, as doenças do aparelho músculo-esquelético.

O consenso geral é que hemofílicos idosos devem ser candidatos a profilaxia secundária ou terciária, para que possam estar aptos a receber um tratamento semelhante ao da população em geral para as suas outras patologias.⁴

4. Fatores de longa duração na Hemofilia

O que se pretende com a introdução destes fatores de longa duração é minimizar as limitações abordadas anteriormente, aumentando a semivida do fator em circulação. Desta forma, é atingido, também, um nível mais elevado durante mais tempo, proporcionando, aos hemofílicos, uma maior proteção de hemorragias espontâneas e traumáticas e, por conseguinte, menos sequelas no futuro.

4.1. Estratégias para aumentar a semivida

4.1.1. Peguilação

A peguilação é uma tecnologia que já existe há 20 anos e consiste numa ligação covalente entre o PEG (*polyethylene glycol*) e um fator da coagulação. Este PEG aumenta o peso e o tamanho molecular, criando uma nuvem hidrofílica à volta desta molécula, dando origem a uma molécula final grande.⁶ Esta técnica visa proteger o fator da digestão enzimática, diminuir a sua *clearance* renal, aumentar o seu tempo em circulação e diminuir a sua exposição a células do sistema imunitário.

4.1.2. Tecnologia de fusão proteica

Esta tecnologia consiste na fusão de proteínas (IgG e albumina) que têm uma semivida mais longa (cerca de 20 dias) e são produzidas em grandes quantidades pelo organismo, com um fator da coagulação específico.⁷ Estes fatores, ao circularem ligados a estas moléculas, não são degradados no interior das células, mantendo-se mais tempo em circulação.

4.1.2.1. Fusão com o fragmento Fc da IgG

As proteínas de fusão rFVIII-Fc e rFIX-Fc são compostas por uma molécula simples de fator recombinante rFVIII ou rFIX fundida covalentemente ao domínio Fc da IgG. Esta fusão combina duas estruturas moleculares, ambas com uma longa história de segurança e eficácia na prática clínica.⁸

Estas proteínas de fusão ligadas ao recetor Fc neonatal, localizado nos lisossomas das células endoteliais não são degradadas no interior do lisossoma, sendo recicladas para a circulação.⁵ Por outro lado, espera-se que estas moléculas, tendo maior tamanho, tenham uma *clearance* renal mais lenta.⁸

4.1.2.2. Fusão com a albumina (FIX)

A fusão da albumina recombinante com o FIX foi conseguida através de uma sequência de ligação que contém uma zona de clivagem idêntica ao sítio de ativação do FIX. Após a ativação da proteína de fusão (rFIX-FP), a albumina e o ligando são clivados, deixando uma molécula FIXa ativada.⁷

4.2. Produtos disponíveis e em fase de ensaios clínicos

Como abordado anteriormente, a Federação Mundial de Hemofilia e a Organização Mundial de Saúde recomendam a profilaxia como tratamento ótimo da hemofilia grave. O início do tratamento profilático numa idade jovem é considerado uma abordagem terapêutica ideal em crianças com hemofilia A e B.⁴

Um regime profilático para ter sucesso implica um nível de fator acima do nível considerado crítico. Existem vários determinantes que influenciam o nível de fator e, por sua vez, a eficácia da profilaxia, entre os quais se considera a semivida do fator da coagulação, a frequência das administrações, a recuperação *in vivo* e a dose administrada, sabendo que quanto mais tempo o nível de fator for inferior a 1%, maior é a probabilidade de ocorrência das hemorragias.⁵

É importante referir que os principais resultados são reportados através da taxa de hemorragias anuais (ABR, *annual bleeding rate*) ou através da percentagem de doentes sem episódios hemorrágicos. Estes foram usados para comparar a eficácia destes novos fármacos, tendo em vista a redução eficaz do risco de episódios hemorrágicos.

4.2.1. FVIII recombinantes de LD

4.2.1.1. Bay 94-9027

O Bay 94-9027 é um rFVIII, peguilado com um PEG de 60 kDa. Foi publicado um estudo em hemofílicos com FVIII abaixo do 1 iu/dl que receberam tratamento *on-demand* e profilático durante 36 semanas.⁹ Os resultados deste estudo de fase III, têm demonstrado a eficácia deste produto, com uma semivida de cerca de 18,4 horas.

Neste ensaio clínico (tabela 2), os hemofílicos incluídos num tratamento profilático iniciaram com 25 IU/kg, 2 vezes por semana. Os que tiveram uma ou nenhuma hemorragia nos primeiros 10 dias foram divididos aleatoriamente em: grupo 1 (45 iu/kg de 5 em 5 dias) e em grupo 2 (60 iu/kg de 7 em 7 dias). Os que tiveram mais do que uma hemorragia nos primeiros 10 dias continuaram o tratamento duas vezes por semana com 30-40 iu/kg (grupo3).

Grupos	Esquema Terapêutico	ABR média	Doentes sem hemorragia
Grupo 1 (n=43)	45 iu/kg de 5 em 5 dias	1,9	44%
Grupo 2 (n=43, 11 desistiram 32)	60 iu/kg de 7 em 7 dias	3,9	38%
Grupo 3 (n=13)	30-40 iu/kg 2 x por semana	4,1	-
Grupo 4 (n= 20)	<i>On-demand</i>	23	-

Tabela 2. Ensaio clínico do Bay 94-9027 (PEG 60 kDa)

Este fármaco foi eficaz no tratamento de 91% das hemorragias após 1 ou 2 administrações. Também foram reportadas duas reações de hipersensibilidade, que se resolveram sem intervenção médica e não se verificou o aparecimento de inibidores.

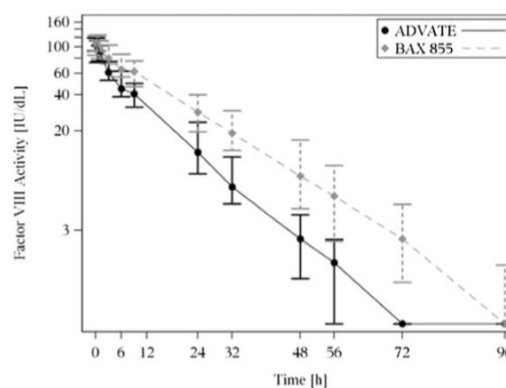
Concluindo, o BAY 94-9027 demonstrou eficácia na profilaxia, mas o tratamento semanal (grupo 2) não fornece uma ótima prevenção hemorrágica para a maioria dos doentes, tendo o grupo 1 melhores resultados.

4.2.1.2. Bax855 (Adynovi ou Adynovate)

Trata-se de um rFVIII conjugado com 2 moléculas PEG de 20 kDa baseado na molécula de octocog alfa (Advate).

Um estudo clínico de fase 2/3 em 138 doentes com FVIII abaixo do 1 iu/dl, onde foram tratados profilaticamente com 45 iu/kg duas vezes por semana e obtiveram uma ABR média de 1,9 comparada com 41,5 no grupo tratado *on-demand*.⁵ Resultados do estudo deste fármaco, já aprovado pela FDA em 2015 apontam para a eficácia do produto na profilaxia e no tratamento de hemorragias com uma semivida 1,5-1,6 vezes superior em relação ao octocog alfa.

Fig. 1. Gráfico representativo da atividade do FVIII. BAX 855 demonstrou uma semivida prolongada em comparação com o Advate (rFVIII).¹⁰

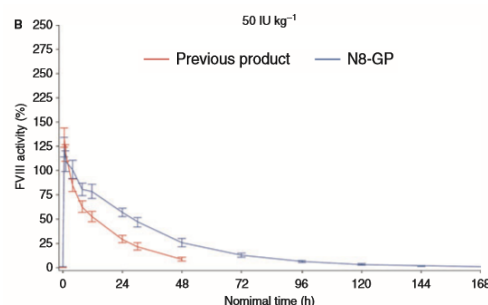


4.2.1.3. N8-GP

É um rFVIII glicopegulado, cujo PEG ligado é de 40 kDa. Os resultados dos estudos demonstraram uma semivida de 19 horas o que representa um aumento de 1,5-1,6 vezes em relação aos fatores recombinantes existentes.

Num estudo com este fármaco, 175 doentes foram tratados profilaticamente com 50 iu/kg a cada 4 dias, durante 21 meses e 11 doentes foram tratados *on-demand*. A ABR média para os que fizeram profilaxia foi de 1,3 comparada com 30,9 do tratamento *on-demand*. Apenas um doente desenvolveu inibidores para o FVIII.⁵

Fig. 2. Atividade dos produtos anteriores do FVIII por nível de dosagem padrão, em comparação com o N8-GP a 50 IU/kg. As barras de extensão representam erros padrão.¹¹



4.2.1.4. rFVIII-Fc (Eloctate)

Esta molécula, aprovado pela FDA em 2014, foi desenvolvida a partir da fusão de um rFVIII com a região Fc da IgG. Num estudo de fase 3, envolveu 153 hemofílicos graves previamente tratados (com mais de 12 anos) em 3 regimes diferentes.¹²

Grupos	Esquema Terapêutico	Posologia	ABR	Doentes sem hemorragia
Grupo 1 (n=118)	2x por semana (frequência e dose podiam ser individualizadas – alternativa)	1º dia 25 iu/kg, 4º dia 50 iu/kg. Alternativa (3-5d) até 65 iu/kg, para manter níveis entre 1 e 3 iu/dl	Média 2,9 (2.3-3.7)	17,4%
Grupo 2 (n=24)	1x por semana	65 iu/kg, regime sem alterações	Média 8,9 (5.5-14.5)	45,3%
Grupo 3 (n=23)	<i>On-demand</i>	-	Média 37,3 (24.0-57.7)	-

Tabela 3. Ensaio clínico do rFVIII-Fc (Eloctate)

A maioria das hemorragias respondeu a uma ou duas administrações de rFVIII-Fc (87,3% e 97,8%, respetivamente). Em cirurgias, incluindo cirurgias major em procedimentos ortopédicos, foi reportada excelente/boa eficácia no controle da hemostase.

Neste estudo não foram detetados inibidores e o tratamento foi bem tolerado por todos os doentes.

A ABR foi menor em ambos os grupos profiláticos comparada com o *on-demand*, os doentes com a profilaxia semanal tiveram uma ABR de 8,9 vs 2,9 no grupo 1. Assim, foi considerado que o regime do grupo 2 não foi adequado profilaticamente na maioria dos doentes.

O tratamento com mais sucesso neste estudo foi o do grupo 1 com administrações 2 vezes por semana, que podem ser ajustadas de acordo com os níveis de fator e o padrão hemorrágico. Este grupo revelou uma ABR comparável com outros regimes profiláticos, garantindo uma excelente proteção aos hemofílicos.

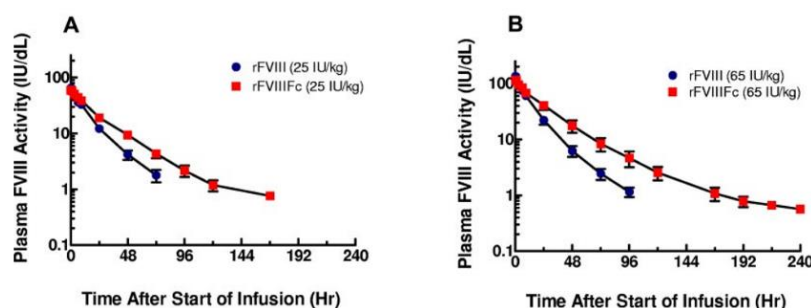


Fig. 3. Gráficos representativos da atividade plasmática média do FVIII, após infusão única em grupos de dose baixa (A - 25 UI/Kg) e de dose elevada (B - 65 UI/kg) de rFVIII-Fc e de rFVIII.¹³

4.2.2. FIX recombinantes de LD

4.2.2.1. rFIX-Fc (Alprolix)

Corresponde a um rFIX ligado à região Fc da IgG. Um estudo com este produto, já aprovado pela FDA em 2014, incluiu 119 hemofílicos com menos de 2% de fator, e dividiu também em 3 regimes diferentes. 48,7 % dos doentes entraram no estudo com pelo menos uma articulação alvo afetada.¹⁴

Grupos	Esquema Terapêutico	Posologia	ABR	Doentes sem hemorragia
Grupo 1 (n=63)	1x por semana	50 iu/kg, ajustável para manter FIX entre 1 e 3 iu/dl	Média 3.1	23%
Grupo 2 (n=29)	10 em 10 dias	100 iu/kg a cada 10 dias, com intervalo ajustável para manter FIX entre 1 e 3 iu/dl	Média 2,4	42%
Grupo 3 (n=27)	<i>On-demand</i>		Média 18.7	

Tabela 4. Ensaio clínico do rFIX-Fc (Alprolix)

Para o grupo 1 a dose média final foi de 41 iu/kg (21-83), enquanto que para o grupo 2 o intervalo final foi de 14 dias (7,7-20,8) com 100 iu/kg, com intervalos maiores que 14 dias em 54% dos doentes.

De 636 hemorragias, 90,4% e 97,3% responderam a uma ou duas administrações, respetivamente. Num sub-grupo, submetido a cirurgias, precisamente 14 procedimentos em 12 doentes, entre os quais 5 artroplastias totais do joelho, foi reportada excelente eficácia em 13 e boa num caso.

Uma análise posterior com 39 doentes mostrou que estes reduziram em média duas administrações por semana para 1 administração a cada 1 a 2 semanas.

Doses entre 100 e 50 iu/kg semanalmente mantêm o FIX acima de 1 iu/dl em 95% e 89% dos doentes, respetivamente.¹⁵

No grupo do esquema de 10 em 10 dias, 53,8% dos doentes fizeram intervalos de 14 dias ou mais nos últimos 3 meses do estudo.¹⁴

Em suma, estes dados evidenciam que o rFIX-Fc tem uma boa eficácia hemostática para a profilaxia, tratamento de hemorragias e prevenção hemorrágica nas cirurgias. O regime que se apresentou mais seguro e eficaz foi o grupo 2, mas continua a ser necessário um *follow-up* a longo prazo para estabelecer as doses ótimas para regimes profiláticos adequados.

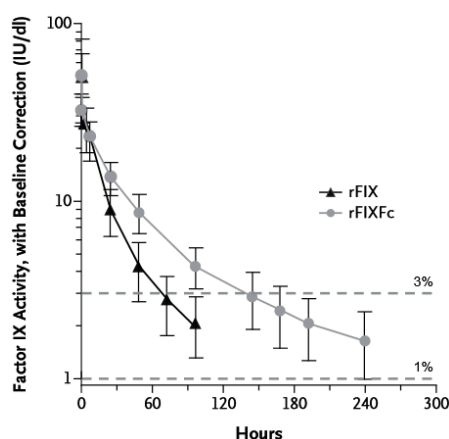


Fig. 4. Gráfico comparativo da atividade do FIX com rFIX com o rFIXFc a uma Dose de 50 UI por Kg de Peso Corporal.¹⁶

4.2.2.2. N9-GP

Este rFIX, glicopeguilado com um PEG de 40 kDa, foi investigado, num estudo de fase III em 74 doentes, com mais de 12 anos com o FIX abaixo de 2 iu/dl. 54% dos doentes que entraram no estudo já tinham uma articulação-alvo afetada.¹⁷ Os doentes foram divididos num grupo *on-demand* e em 2 regimes profiláticos durante um ano.

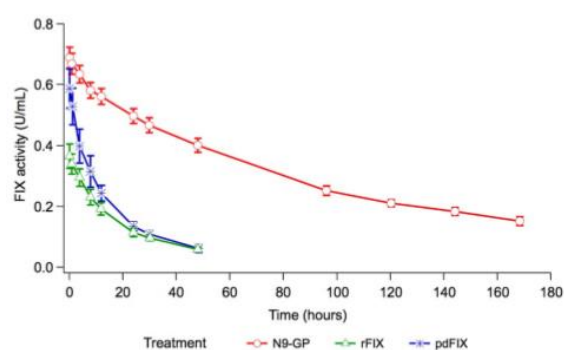
Grupos	Esquema Terapêutico	Posologia	Nível vale numa semana	ABR	Doentes sem hemorragia
Grupo 1	1x por semana	10 iu/kg sem ajustar a dose ou o intervalo	8,5 (7,7-9,3)	3	8%
Grupo 2	1x por semana	40 iu/kg sem ajustar a dose ou o intervalo	27 (25-30)	1	67%
Grupo 3	<i>On-demand</i>	-	-	16	-

Tabela 5. Ensaio clínico do N9-GP (PEG 40 kDa)

Um total de 345 hemorragias foram tratadas e 99% foram resolvidas com uma administração de 40 iu/kg.

Os resultados demonstraram eficácia com um regime profilático de 1 administração por semana, embora ainda seja necessário chegar à dose e intervalo ótimos.

Fig. 5. Gráfico comparativo da atividade do FIX dos produtos usados atualmente (rFIX e pdFIX) com o N9-GP. Medidos em unidades internacionais por mililitro.¹⁸



4.2.2.3. rFIX-FP

É um rFIX covalentemente ligado à albumina. Num estudo de fase III os níveis vale mantiveram-se acima de 5% aos 7 dias após a administração de rIX-FP com uma dose de 25 IU por kg e também aos 14 dias com 50 IU por kg. Estes resultados permitiriam administrações semanais ou de 2 em 2 semanas, que seriam seguramente factíveis com níveis de proteção superiores e com uma grande redução no número de infusões.⁷

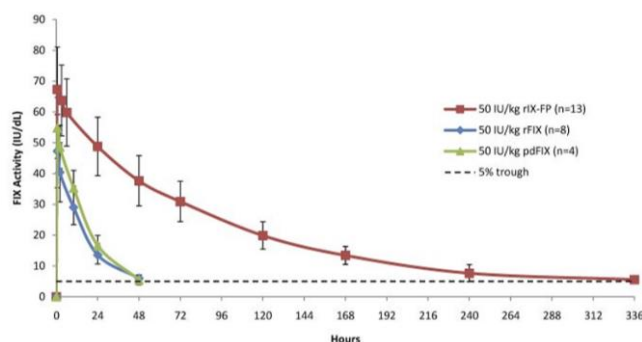


Fig. 6. Gráfico representativo do nível de atividade do FIX após a infusão de 50 UI / kg de rIX-FP comparando com os níveis médios de atividade do rFIX e do pdFIX, ambos a 50 UI / kg, medidos em unidades internacionais por decalitro. O tracejado horizontal representa o nível de atividade de 5 IU / dL do FIX.¹⁹

Produto FVIII	Tecnologia	Indústria	Linha celular	T1/2 (h)	Aumento do T1/2	Ensaio clínico em adultos	Ensaio clínico em crianças	Ensaio em doentes não tratados previamente
Bay 94-9027	Pegulação (PEG 60 kDa)	Bayer Healthcare	BHK	18.4 (13.7-28.1)	1.5-1.6 vezes	Fase 3 completa	A decorrer	---
N8-GP	Pegulação (PEG 40 kDa)	Novo-Nordisk	CHO	19 (11.6-27.3)	1.5-1.6 vezes	Fase 3 completa	A decorrer	A decorrer
Bax 855	Pegulação (PEG 20 kDa)	Baxter	CHO	18	1.5-1.6 vezes	Aprovado pela FDA em 2015	Completo	A decorrer
ELOCTATE	Fusão com o Fc da IgG	Biogen Idec	HEK293H	18.8 (14.3-24.5)	1.5 vezes	Aprovado pela FDA em 2014	Completo	A decorrer

Tabela 6. Ensaio clínico com os fatores de longa duração (FVIII)^{5,20}

Produto FIX	Tecnologia	Indústria	Linha celular	T1/2 (h)	Aumento do T1/2	Ensaio clínico em adultos	Ensaio clínico em crianças	Ensaio em doentes não tratados previamente
N9-GP	Pegulação (PEG 40 kDa)	Novo-Nordisk	CHO	93 (85-111)	6 vezes	Fase 3 completa	A decorrer	A decorrer
Alprolix	Fusão com o Fc da IgG1	Biogen Idec	HEK293H	82.1 (71.4-94.5)	3-5 vezes	Aprovado pela FDA em 2014	Completo	Completo
rIX-FP	Fusão com albumina	CSL Behring	CHO	91.57	5 vezes	Fase 3 completa	Completo	A decorrer

Tabela 7. Ensaio clínico com os fatores de longa duração (FIX)^{5,20}

4.3. O que se conseguiu – Eficácia e Segurança

Em relação aos resultados propriamente ditos, os **PEG-rFVIII** apontam para uma semivida média de 18,5h, isto é, um aumento médio da semivida de 1,5-1,6 vezes e, o **PEG-rFIX** um aumento médio 6 vezes o tempo de semivida (T1/2 médio de 93 horas).

O produto resultante da fusão do fragmento Fc da IgG com o FVIII demonstrou um aumento da semivida, que no caso do **rFVIII-Fc** foi de 18,8 horas (14,3-24,5), isto é, 1,5 vezes mais que a do rFVIII (8 a 12 horas).²⁰ No caso do **rFIX-Fc** conseguiu-se uma semivida de 82,1 horas (71,4-94,5), ou seja, 3 a 5 vezes superior à do rFIX que tem uma semivida de 18 a 24 horas.²⁰

Na fusão com a albumina, o **rFIX-FP**, obteve uma semivida média de 91,57 horas, o que corresponde a um aumento de 5 vezes a semivida do rFIX.²⁰

Os resultados laboratoriais são especialmente benéficos para a hemofilia B, pois o FLD, ao ter um tempo de semivida muito maior, permite uma redução considerável na frequência de infusões, com intervalos de, aproximadamente, 1 a 3 semanas. O aumento da semivida no caso do FVIII, apesar de ser apenas cerca de 1,5 vezes maior, permitiria, ainda assim, diminuir o

número de infusões por semana ou, eventualmente, aumentar o nível vale do FVIII mantendo o mesmo número de administrações e garantindo, assim, uma maior proteção hemorrágica.

O determinante primário da semivida do FVIII é a sua estreita associação "*in vivo*" com o FVW que o transporta, protege da degradação e interage na cascata da coagulação. A semivida do FVIII parece estar correlacionada com os níveis de FVW endógeno, pelo que a extensão da semivida do FVIII apresenta maior limitação pela semivida do FVW, daí o aumento menos significativo da semivida em comparação ao FIX.

Os diversos estudos clínicos com estes novos fármacos, demonstraram que estes são seguros, eficazes e bem tolerados. Evidenciou-se que a profilaxia é eficaz mesmo com intervalos superiores aos da terapêutica atual, verificando-se uma diminuição da ABR e das hemorragias nas articulações alvo. Reportou-se, igualmente, a ausência de hemorragias numa percentagem grande de doentes durante o período do estudo clínico.

Adicionalmente, esta terapêutica, com menos administrações de fator, mostrou-se eficaz no tratamento dos episódios hemorrágicos, na profilaxia das cirurgias e no período pós-cirúrgico.

Em alguns estudos animais, apesar destas moléculas apresentarem diversas modificações, verificou-se que, tanto as moléculas PEG como as fundidas com Fc, potencialmente reduzirão a imunogenicidade, a maior complicação do tratamento atual na hemofilia A.⁸

Por outro lado, não ocorreram efeitos adversos significativos, nomeadamente evidência de toxicidade, eventos trombóticos ou reações de hipersensibilidade graves. Apontam-se apenas preocupações, quanto à possibilidade de acumulação de PEG nos tecidos ou órgãos a longo prazo, pois, ainda não houve produtos PEG usados semanalmente ou durante a vida inteira.

4.4. Tradução na prática clínica

Com a introdução no mercado dos FLD, o tratamento da hemofilia provavelmente irá sofrer grandes mudanças. Existem claros benefícios potenciais nos produtos de LD, tanto na profilaxia como na terapêutica *on-demand*.

As abordagens estratégicas associadas aos FLD baseiam-se na diminuição da frequência das administrações mantendo os níveis vale iguais ou superiores à terapêutica atual ou manter a mesma frequência para alcançar níveis vale superiores. Estas opções têm de ser ponderadas pelo clínico juntamente com cada doente, consoante as suas características hemorrágicas, resposta farmacocinética a determinado fator, o seu estilo de vida e atividade diária desejada,

pois implicam o alcance de uma proteção hemorrágica adaptada a cada indivíduo (personalizada).

Idealmente, é preferível o aumento do intervalo entre administrações em crianças e adultos menos ativos, em crianças muito pequenas a iniciar profilaxia e naquelas com acessos venosos periféricos difíceis. Os hemofílicos mais ativos, por estarem em constante risco de trauma e esforço acentuado, particularmente aqueles com bons acessos periféricos, podem optar por administrações mais frequentes para alcançarem níveis de fator muito superiores, garantindo maior proteção.

4.4.1. Diminuição do número de administrações

Quando se opta pela diminuição no número de administrações, é necessário ter em conta a manutenção de níveis vale acima do 1%. Numericamente, os doentes com hemofilia B grave, fazem profilaxia 2 vezes por semana, o que corresponde a 104 por ano. Com os FLD, mantendo ou mesmo melhorando a proteção hemorrágica, passam a administrar 1 vez a cada 1 a 3 semanas, ou seja, 18 a 52 por ano, respetivamente. Na hemofilia A grave, com o regime profilático atual, os doentes recebem 156 a 182 infusões por ano (3 a 3,5 por semana) e com o FLD podem ser capazes de alcançar as 102 administrações por ano (2 por semana) ou, ainda, a cada 3 a 5 dias, conseguindo manter os níveis vale superiores a 1%.⁶

Assim, estas medidas irão facilitar a instituição mais precoce da terapêutica profilática, reduzir a necessidade de recorrer aos CVC, diminuir o número de visitas ao hospital ou centro de hemofilia, melhorar a adesão terapêutica e consequentemente reduzir os custos implicados.

4.4.2. Níveis vale mais altos

Uma outra opção é a manutenção da mesma frequência de administrações, alcançando níveis vale mais altos. Até agora, a semivida limitada dos concentrados de fator e o seu elevado custo, apenas permitiam uma profilaxia, mesmo em altas doses, que mantinha os níveis perto do 1%. Estes apenas reduziam a frequência das hemorragias espontâneas, mas certamente, mantinham-nos desprotegidos no caso de uma hemorragia traumática.

Os FLD permitirão níveis vale muito superiores a 1%, o que permitirá estilos de vida mais ativos e uma prática desportiva mais protegida. Apesar de ainda não se saber qual o nível vale alvo associado a uma dose segura e ao seu custo para se garantir uma proteção ideal (custo-benefício), sabe-se obviamente que, quanto maior o nível alcançado, menor será o risco hemorrágico.

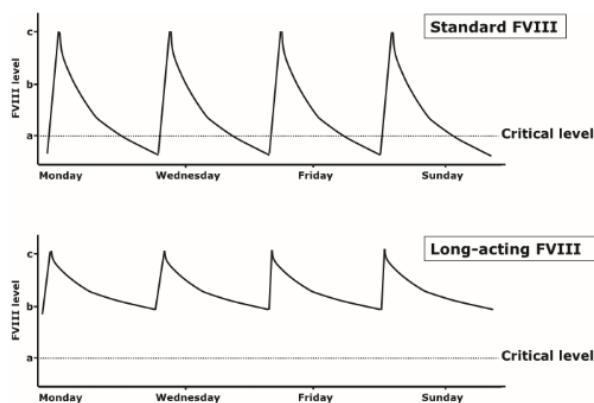


Fig. 7. O gráfico superior mostra um padrão hipotético de uma molécula de fator VIII *standard* administrada em dias alternados. O gráfico inferior é um FVIII hipotético de LD administrado também em dias alternados, apresentando níveis mais elevados. A concentração de FVIII é representada numa escala arbitrária.⁵

O aparecimento de novas moléculas e opções terapêuticas constitui, ainda, uma oportunidade para uma maior individualização da profilaxia, sendo essencial definir uma estratégia sobre o tipo de produto e esquema terapêutico mais adequado a cada doente.

Por outro lado, a adesão à terapêutica é crucial no tratamento profilático. Vários estudos demonstraram que a diminuição da adesão, em doentes a fazer profilaxia, contribui para um aumento significativo de hemorragias.²¹ Nos ensaios clínicos, a maioria dos doentes selecionados têm boa adesão à terapêutica, sendo frequentemente utilizados avisos para lembrar a administração.

O efeito de falhar uma administração com os FLD poderá ser mais significativo do que com a terapêutica *standard*, pois o intervalo com níveis baixos é maior. No entanto, atrasar uma administração com os FLD, pode ser menos importante do que com a terapêutica *standard*.⁵

Na vida real, os resultados serão, provavelmente, diferentes. Os hemofílicos nem sempre vão administrar nos dias de maior atividade, nem sempre o vão fazer de manhã e a sua adesão não será a ideal. Alguns vão cumprir adequadamente, outros nem tanto, e para estes, os FLD serão certamente mais seguros, por atingirem níveis superiores mais prolongados, em relação à terapêutica convencional, garantindo maior proteção nestes hemofílicos.²¹

Em termos da qualidade de vida, a proteção alcançada com os FLD, permite ao hemofílico ter uma vida quase igual à de uma criança ou adulto normal, quer seja mais ativo ou mais sedentário. Idealmente, espera-se uma profilaxia personalizada adaptada ao seu estilo de vida.⁶

4.5. Desafios na transição para os FLD

Na mudança de uma terapêutica é, fundamental, os clínicos saberem informar sobre as vantagens e desvantagens, bem como utilizar estratégias educacionais que permitirão ganhar a confiança dos doentes de forma a que tenham sempre uma boa adesão terapêutica.

A base para considerar um novo regime são as motivações individuais e os objetivos, como também a vontade de inovar e melhorar a sua qualidade de vida.

Alguns doentes preferem prevenir os episódios hemorrágicos enquanto, outros optam por menos administrações, sabendo que ficam mais suscetíveis à hemorragia.

Quando se introduz os FLD, é fundamental medir os níveis de fator durante vários dias para conhecer, individualmente, a farmacocinética e resposta ao novo fármaco, sendo que o importante é que cada instituição tenha um plano farmacocinético aquando da mudança, e que estes dados sejam registados e sirvam para muitos doentes prospectivamente.⁵

No período de mudança, os reajustes da terapêutica e a informação de eventuais eventos adversos implicam uma supervisão clínica maior e um contacto mais próximo dos doentes com o centro de hemofilia.

A motivação e objetivos do doente, por um lado, e o conhecimento do clínico das características do hemofílico por outro, são, assim, essenciais na decisão da mudança da terapêutica.

4.6. Questões/Limitações

Uma das primeiras questões que se coloca aquando da introdução destes produtos no mercado é se os custos irão condicionar a sua aplicação na prática clínica. Será que os compradores, sendo estes fármacos caros, irão ter em conta os benefícios, como a potencial redução CVC, número de visitas clínicas, tempo de tratamento pós-operatório, diminuição de lesões articulares irreversíveis e, consequentemente, a redução da necessidade de intervenções ortopédicas?

Será que o clínico irá valorizar mais o produto com a maior semivida ou a sua tecnologia de formação e segurança farmacológica? Qual a dose, intervalo e níveis ótimos? Como deverá ser feita a monitorização clínica e laboratorial? Serão as hemorragias espontâneas uma monitorização suficiente? Em termos de objetivos, será o risco de estar uma semana com menos de 5% de fator ou é melhor um dia a 1%? Quando e como deverá ser alterada a profilaxia? Algumas questões ainda por resolver no âmbito da introdução destes FLD no mercado português.

No panorama mundial, em pleno século XXI, a maioria dos países não consegue fornecer um tratamento profilático com os atuais concentrados de fator aos hemofílicos graves. É provável que os regimes profiláticos no futuro, com os FLD, sejam tão caros como os atuais, mas, com estes avanços, é possível que reduzam o preço dos fatores atuais, para continuarem a

ser minimamente competitivos com os de LD. Talvez isto possibilite os países em desenvolvimento a começarem a adotar medidas profiláticas mais consistentes, pelo menos aos hemofílicos graves.

5. Abordagens alternativas

Este artigo baseia-se numa terapêutica de substituição de fator, tal como os concentrados de fator, habitualmente usados hoje em dia. Existem outras abordagens alternativas que não recorrem à administração do fator em falta, mas a outras vias que ativam ou favorecem a coagulação ou mesmo terapia génica.

Atualmente, as terapêuticas alternativas existentes ou em ainda em fase de ensaios clínicos são:

- Emicizumab (ACE910), um anticorpo biespecífico para o fator IXa e X;
- Anticorpo monoclonal, mab2021, contra o inibidor da via do fator tecidual (TFPI);
- Inibidor do Antitrombina 3 (ALN-AT3);
- Terapia génica.

6. Conclusão

Nos últimos 20 anos, o diagnóstico e o tratamento da hemofilia melhoraram consideravelmente. A produção de novas proteínas terapêuticas tem sido um tema de grande interesse para as indústrias farmacêuticas e vários métodos têm sido desenvolvidos para otimizar e garantir a segurança e eficácia destes novos produtos.

Com estes recentes avanços, a comunidade hemofílica encontra-se numa fase informativa e de aprendizagem para saber como usar estes FLD.

Cada vez mais, a tendência e recomendação é a de um tratamento mais personalizado, pelo que, atualmente, os médicos e os hemofílicos tentam encontrar a terapêutica mais adaptada ao padrão hemorrágico, a atividade diária e à adesão individual.

Para o FVIII, reconhece-se que um aumento de 1,5 vezes a semivida não terá um grande impacto no regime profilático, mas representa já um avanço, pois facilita a adesão e uma maior proteção dos eventos hemorrágicos.

Para o FIX, com um aumento de 3 a 6 vezes, esta terapêutica é, claramente, bem mais promissora.

É sempre importante realçar a necessidade da existência de estudos bem desenhados, prospetivos, que abordem profundamente os resultados, custos, segurança e qualidade de vida. Não nos podemos esquecer que os ensaios clínicos, apesar dos esforços, e devido a inconvenientes externos incontrolláveis, nem sempre refletem a realidade.

Espera-se que os próximos 10 a 20 anos tragam uma variedade de estratégias no tratamento e profilaxia da hemofilia. O uso de novos produtos não substitutivos pode ser uma estratégia alternativa em doentes com inibidores e, por outro lado, a terapia génica pode proporcionar a tão desejada cura. Apesar de todos estes enormes avanços, em muitas partes do mundo, a disponibilidade de qualquer opção de tratamento seria um grande passo em frente.

7. Agradecimentos

Os trabalhos quando são elaborados, mesmo quando são individuais, são permanentemente acompanhados por pessoas, que nos colocam num desafio constante de aprofundamento das nossas capacidades e depositam confiança nos nossos progressos.

Neste artigo de revisão devo particularizar a minha gratidão a algumas pessoas, em especial, pelo acompanhamento mais direto e constante que prestaram ao longo da elaboração deste trabalho.

Agradeço particularmente à Doutora Cristina Oliveira Catarino, que prontamente aceitou orientar este trabalho, pela sua disponibilidade, apoio e ensinamentos constantes, pela amabilidade e simpatia, pela confiança depositada e pela análise crítica indispensável ao aperfeiçoamento deste artigo.

Aos meus pais, pelo apoio incondicional, pelo interesse, entusiasmo e confiança permanentes e por viverem a partilha das minhas preocupações, desabafos e motivações neste período e sempre na minha vida inteira.

Ao meu irmão César, que devido à sua “herança”, me fez despertar para esta realidade e assim ter contribuído para a iniciativa da elaboração deste trabalho.

Ao João Vital, pelo amor e carinho, pela companhia, apoio e paciência ao longo da realização deste trabalho e sempre na vida partilhada.

À minha prima Cláudia, pelas apreciações sábias, pelo carinho e pelo laço que nos une desde sempre, fortalecido ao longo desta etapa.

À minha família, pelo acolhimento, carinho e exemplos que me motivam todos os dias a ser melhor.

Aos meus amigos, que me acompanham diariamente na rotina da vida universitária, pela partilha, pela amizade e por me incentivarem sempre a percorrer esta jornada com muita alegria, e a todos que me apoiaram de uma ou outra forma nesta caminhada, o meu MUITO OBRIGADA!

8. Bibliografia

1. Muntean W, Kobelt R, Rivard G, et al. Factor VIII Products and Inhibitor Development in Severe Hemophilia A. 2013. doi:10.1056/NEJMoa1208024.
2. Shetty S, Ghosh K. Novel therapeutic approaches for haemophilia. *Haemophilia*. 2015;21(2):152-161. doi:10.1111/hae.12615.
3. *Harrison's 19th Edition - Principles of Internal Medicine*.
4. Ljung R, Gretenkort Andersson N. The current status of prophylactic replacement therapy in children and adults with haemophilia. *Br J Haematol*. 2015;169(6):777-786. doi:10.1111/bjh.13365.
5. Mahdi AJ, Obaji SG, Collins PW. Role of enhanced half-life factor VIII and IX in the treatment of haemophilia. *Br J Haematol*. 2015;169(6):768-776. doi:10.1111/bjh.13360.
6. Carcao M. Changing paradigm of prophylaxis with longer acting factor concentrates. *Haemophilia*. 2014;20(S4):99-105. doi:10.1111/hae.12405.
7. Oldenburg 2014 NOVOS PRODUTOS BOM.pdf.
8. Powell JS. Longer-acting clotting factor concentrates for hemophilia. *J Thromb Haemost*. 2015;13(S1):S167-S175. doi:10.1111/jth.12912.
9. Boggio LN, Hong W, Wang M, Eyster ME, Michaels LA. Bleeding Phenotype with Various Bay 94-9027 Dosing Regimens: Subanalyses from the Protect VIII Study. *Blood*. 2014;124(21):1526 LP-1526. <http://www.bloodjournal.org/content/124/21/1526.abstract>.
10. Konkle BA, Stasishyn O, Chowdary P, et al. Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. *Blood*. 2015;126(9):1078-1085. doi:10.1182/blood-2015-03-630897.
11. Tiede A, Brand B, Fischer R, et al. Enhancing the pharmacokinetic properties of recombinant factor VIII: First-in-human trial of glycoPEGylated recombinant factor VIII in patients with hemophilia A. *J Thromb Haemost*. 2013;11(4):670-678. doi:10.1111/jth.12161.
12. Johnny Mahlangu, 1 Jerry S. Powell, 2 Margaret V. Ragni, 3 Pratima Chowdary, 4 Neil C. Josephson, 5 Ingrid Pabinger, 6 Hideji Hanabusa, 7 Naresh Gupta, 8 Roshni Kulkarni, 9 Patrick Fogarty, 10 David Perry, 11 Amy Shapiro, 12 K. John Pasi, 13 Shashikant Ap for the A-LI. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. 2014.
13. Powell JS, Josephson NC, Quon D, et al. Safety and prolonged activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in hemophilia A patients Safety and prolonged activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in hemophilia A patients. *Blood J*. 2013;119(13):3031-3037. doi:10.1182/blood-2011-09-382846.
14. Mahlangu JN, Med M, Josephson NC, et al. Fc Fusion Protein in Hemophilia B. 2013:2313-2323. doi:10.1056/NEJMoa1305074.
15. Powell J, Shapiro A, Ragni M, et al. Switching to recombinant factor IX Fc fusion protein prophylaxis results in fewer infusions , decreased factor IX consumption and lower bleeding rates. 2015;(September 2014):113-123. doi:10.1111/bjh.13109.
16. Powell JS, Pasi KJ, Ragni M V, et al. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. *N Engl J Med*. 2013;369(24):2313-2323. doi:10.1056/NEJMoa1305074.
17. Peter W. Collins, corresponding author1 Guy Young, 2 Karin Knobe, 3 Faraizah Abdul Karim, 4 Pantep Angchaisuksiri, 5 Claus Banner, 6 Türkiz Gürsel, 7 Johnny Mahlangu, 8 Tadashi Matsushita, 9 Eveline P. Mauser-Bunschoten, 10 Johannes Oldenburg, 11 Christop for the paradigm 2 I. Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B_ a multinational randomized phase 3 trial. 2014.
18. Negrier C, Knobe K, Tiede A, Giangrande P, Möss J, De W. Enhanced pharmacokinetic properties of a glycoPEGylated recombinant factor IX : a first human dose trial in patients with hemophilia B Enhanced pharmacokinetic properties of a glycoPEGylated recombinant factor IX : a first human dose trial in patients wit. 2012;118(10):2695-2701. doi:10.1182/blood-2011-02-335596.
19. Santagostino E, Negrier C, Klamroth R, et al. Results of a phase I international clinical trial of recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in patients with hemophilia B (PROLONG-9FP). *Hamostaseologie*. 2012;32(12):A12. doi:10.1182/blood-2012-05-429688.The.
20. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia : diagnosis , treatments , and its complications. *Lancet*. 2016;6736(15):1-11. doi:10.1016/S0140-6736(15)01123-X.
21. Carcao M. Switching from current factor VIII (FVIII) to longer acting FVIII concentrates - what is the real potential benefit? *Haemophilia*. 2015;21(3):297-299. doi:10.1111/hae.12671.